

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2016
TEEMAT

Duchennen lihasdystrofiasta

Jaana Lähdetie, Pirjo Isohanni / Kirjoitettu 22.2.2017 / Julkaistu 3.3.2017



Duchennen lihasdystrofia on vakava lihassairaus, joka johtuu X-kromosomissa sijaitsevan dystrofiinigeenin mutaatioista. Dystrofiini on lihassolun valkuaisaine, jonka puutos aiheuttaa lihassolujen tuhoutumista ja lihaskatoa. Duchennen lihasdystrofian hoitoon kehitettäviin lääkeaineisiin kohdistuu paljon odotuksia ja toiveita.

Duchenne lihasdystrofia on lapsuudessa alkavista lihassairauksista yleisin. Sen ilmaantuvuus pojilla on noin 1/3 500 eli kyseessä on harvinaissairaus. Sairaus periytyy X-kromosomissa, ja vain pojat sairastuvat vakavasti. Tytöt ja naiset voivat olla sairauden kantajia.

Duchennen lihasdystrofian kuvasi ranskalainen neurologi Guillaume Duchenne de Boulogne (1806–1875), jolta tauti sai nimensä. Pojilla on paksut pohkeet ja raajojen tyviosiin painottuvaa lihasheikkoutta, minkä vuoksi lattialta tai tuolilta ylösnouseminen on vaikeaa. Sairauden edetessä lihaksisto surkastuu, käveleminen käy mahdottomaksi ja elinikä on tavanomaista huomattavasti lyhyempi.

Sairauden syynä ovat X-kromosomissa sijaitsevan dystrofiinigeenin mutaatiot. Saman geenin eri mutaatiot aiheuttavat vaikean Duchennen lihasdystrofian, jonka oireet alkavat näkyä alle 5-vuotiaana tai lievemmän Beckerin lihasdystrofian, jonka oireet ilmenevät vasta 10–20-vuotiaana.

Dystrofiini on lihassolun valkuaisaine, jonka tehtävänä on kiinnittää solukalvossa oleva, useista valkuaisaineista muodostunut dystroglykaanikompleksi solun sisä- ja ulkopuolella oleviin valkuaisaineisiin. Dystrofiinin voi ajatella ankkuriköydeksi, joka yhdistää supistuvat lihassäikeet tukikudokseen. Mutaatioiden seurauksena tämä ankkuriköyysi on poikki tai puuttuu, jonka seurauksena lihassolu jää ilman solukalvon antamaa tukea ja vähitellen tuhoutuu. Tuhoutuvasta lihaksesta vuotaa verenkiertoon kreatiinikinaasientsyymiä (CK), jonka mittaamisella voidaan päästä diagnoosin jäljille.

Ensioireet havaitaan leikki-iässä

Pojan kävelemään oppiminen voi viivästyä, motoriikka voi olla kömpelöä ja lapsi saattaa kaatuilla herkästi. Pohkeet ovat tavallista paksummat ja kiinteät. Juokseminen, kiipeäminen ja hyppiminen ovat vaikeita. Lihashyökkäys painottuu aluksi vartaloon ja raajojen tyviosiin. Tyypillistä Duchennen lihasdystrofiassa on niin sanottu Gowersin oire. Siinä lattialta ylös nouseminen vaatii itsensä työntämistä pystyasentoon käsien avulla ensin lattiasta, sitten alaraajoista tukea ottaen.

Kävelykyvyn menetys tapahtuu 10–15-vuoden iässä. Hengityslihasten heikkous ja kardiomyopatia (sydänlihassairaus) ovat tavallisia teini-iässä. Lihaskuonon heikkeneminen etenee vääjäämättä, ja jatkuva henkilökohtainen avustaminen tulee välttämättömäksi. Osalla pojista on myös älyllisen kehityksen ja oppimisen vaikeuksia, sillä dystrofiinin isomuotoja on myös keskushermostossa.

Geenivirheen löytyminen varmistaa diagnoosin

Duchennen lihasdystrofian epäily herää tyypillisen kliinisen oirekuvan perusteella. Veren CK-pitoisuus on korkea, yleensä 20–100-kertainen normaaliarvoon verrattuna. Lapsi kuuluu lastenneurologian erikoisalalle tutkittavaksi.

Vartalon tyviosiin painottuvan lihasheikkouden toteamisen ohella tehdään lisätutkimuksia. Joskus tarvitaan lihaskoepalan otto ja sen immunohistokemiallisia värjäyksiä, mutta tyypillisessä tapauksessa voidaan edetä suoraan geenitutkimukseen. Mutaatio pyritään aina selvittämään. Geenitestin tulos varmistaa diagnoosin.

Dystrofiinigeeni on valtavan suuri geeni, ja siinä on hyvin paljon erilaisia mutaatioita (**taulukko 1**). Duchennen lihasdystrofia seuraa mutaatiosta, joka estää toimivan dystrofiiniproteiinin syntymisen. Noin kaksi kolmasosaa pojista on perinyt mutaation äidiltään, ja kolmasosalla kyseessä on uusi mutaatio.

Taulukko 1. Dystrofiinigeenin mutaatiot Duchennen lihasdystrofiata sairastavilla potilailla (Bladen ym. 2015).

Mutaatiotyyppi	Osuus (%)
Suuret mutaatiot	80
• suuret deletiot (≥ 1 eksoni)	68
• suuret duplikaatiot (≥ 1 eksoni)	11
Pienet mutaatiot	20
• pienet deletiot (< 1 eksoni)	5
• pienet insertiot (< 1 eksoni)	2
• silmukointikohtamutaatiot	3
• pistemutaatiot: nonsense missense	10 0,4
Introniset mutaatiot	0,3

Geenin tavallisimmat mutaatiot ovat deletioita (häviämiä eli geenistä puuttuu osa) tai duplikaatioita (kahdentumia eli geenin osa on kahdentunut). Tällaiset mutaatiot voidaan todeta melko yksinkertaisesti esimerkiksi MLPA-menetelmällä (Multiple Ligation Probe Analysis).

Jos deletiota tai duplikaatiota ei voida osoittaa, diagnoosi varmennetaan geenin sekvensoinnilla. Sen avulla löydetään sekä nonsense-mutaatioita (lopetuskodonin tuottava mutaatio) että missense-mutaatioita (aminohappokodonin toiseksi vaihtava mutaatio). Nämä mutaatiot, samoin kuin pienet deletiot ja insertiot, voivat aiheuttaa geenin lukukehyksen muutoksen (frame-shift) ja siten tuottaa toimimattoman proteiinin.

Kortikosteroidit hidastavat lihassolujen tuhoutumista

Tähän asti Duchennen lihasdystrofiaan ei ole ollut spesifiä lääkehoitoa. On kuitenkin osoitettu, että säännöllinen kortikosteroidihoito (prednisoloni tai deflatsakorti) hidastaa kävelykyvyn menettämistä ja pidentää elinikää. Kortikosteroidihoito myös vähentää skolioosin esiintymistä ja tukee hengitysfunktion säilymistä. Suomessa käytössä on yleensä prednisoloni, jonka suositusannos on 0,75 mg/kg/vrk, enintään 40 mg vuorokaudessa.

Kortikosteroidit hidastavat lihassolujen tuhoutumista ja korvautumista rasvakudoksella. Niillä on kuitenkin vaikeita haittavaikutuksia. Tavallista on muun muassa pituuskasvun pysähtyminen, painonnousu, luuston haurastuminen, infektioherkkyys ja mielialan vaihtelut.

Hoito edellyttää moniammatillista yhteistyötä

Steroidihoidon lisäksi perushoidon paraneminen on pidentänyt potilaiden keskimääräistä ikää noin kymmenellä vuodella, ja potilaat voivat elää nykyisin yli 30-vuotiaiksi. Perushoitoon kuuluvat hyvä hygienia ja infektioiden hoito, skolioosin hoito, kuntoutus, apuvälineet, sydänoireiden hoito ja hengitystukihoito.

Sydänlihaksen tukemiseksi suositellaan tukilääkityksen, yleensä ACE:n estäjien, aloittamista riittävän aikaisessa vaiheessa. Skolioosin kehittymistä tulee seurata ja unenaikainen hengitysvaje, hypoventilaatio, tulee tunnistaa ajoissa ja hoitaa hengitystuella.

Duchennen lihasdystrofian hoito vaatii aina moniammatillista yhteistyötä, jossa tarvitaan eri erikoisalojen ja kuntoutusta tarjoavien tahojen asiantuntemusta. Kansainvälisesti hyväksytyistä hoito-ohjeista on tehty opas perheille, joka on julkaistu myös suomeksi. Oppaan on toimittanut Lihastautiliitto yhdessä kansainvälisen TREAT-NMD-hankkeen kanssa.

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pyritään tarjoamaan myös sosiaalista tukea ja vertaistukea. Potilaat voivat halutessaan liittyä Suomen Lihastautirekisteriin, joka on osa laajaa kansainvälistä potilasrekisteriä. Sen avulla voidaan olla mukana kehittämässä muun muassa uusia lääkehoitoja.

Uusia hoitovaihtoehtoja tarvitaan

Uusia hoitovaihtoehtoja ja lääkkeitä kaivataan kipeästi. Lääketeollisuus onkin viime vuosina lähtenyt aktiivisesti niitä kehittämään, mikä on herättänyt suuria toiveita. Uusien lääkkeiden avulla pyritään saamaan solut tuottamaan dystrofiinia korvaavaa valkuaisainetta tai korjaamaan dystrofiinin puutteesta johtuvaa lihassoluvauriota (**taulukko 2**).

Taulukko 2. Eräitä uusia tai kehitteillä olevia lääkkeitä Duchennen lihasdystrofiaan (Reinig ym. 2017, Shimizu-Motohashi ym. 2016).

Lääkeryhmä	Vaikuttava aine (kauppanimi)	Myyntilupatilanne
Dystrofiinia korvaavat lääkkeet		
Exon skipping -lääkkeet	eteplirseeni (Exondys 51)	USA:ssa ehdollisesti hyväksytty, ei EU:ssa
	drisaperseeni (Kyndrisa)	Ei hyväksytty
Read through -lääkkeet	atalureeni (Translarna)	EU:ssa ehdollisesti hyväksytty, ei USA:ssa
Virusvektori-geeniterapia ja minidystrofiini	–	Tutkimukset kesken
CRISPR/Cas9-geenimuokkaus	–	Tutkimukset kesken
Lihassoluvauriota korvaavat ja muut lääkehoidot		
Tulehdusta ja fibroosia estävät lääkkeet	idebenoni (Raxone)	Myyntilupa toiseen käyttöaiheeseen
	vamoroloni	Tutkimukset kesken
Myostatiini-inhibiittorit	–	Tutkimukset kesken
Utrofiinia lisäävät lääkkeet	–	Tutkimukset kesken

Dystrofiinigeenin mutaation tarkka tunteminen on välttämätöntä uusissa hoitokeinoissa, sillä useat lääkehoidot ovat mutaatiospesifisiä eli kohdistuvat ainoastaan tietynlaiseen mutaatioon. Uusilla lääkeaineilla vakavaa geenivirhettä pyritään lieventämään, mutta virheen poistaminen ei ole mahdollista. Menetelminä ovat exon-skipping ja läpiluenta.

Exon skipping eli eksonin väistäminen

Mutaatio voi vaikuttaa dystrofiinigeenin luentaan siten, että lukukehys siirtyy (frame-shift). Niin sanottu antisense oligonukleotidi voi muuttaa dystrofiinigeenin luentaa lähetti-RNA:n silmukointivaiheessa siten, että lukukehys palautuu, mutta yksi tai muutama eksoni jää kokonaan ilmentymättä. Tällöin syntyy normaalista dystrofiinista poikkeava, mutta osittain toimintakykyinen proteiini, jolloin Duchennen lihasdystrofian taudinkuva voi muuttua lievemmäksi, Beckerin lihasdystrofian kaltaiseksi.

Exon skipping soveltuu teoriassa jopa 83 %:lle mutaatioista, eli deleetioille, duplikaatioille ja lukukehystä siirtäville pistemutaatioille. Ensimmäisenä kohteena ovat olleet eksoni 51:n ja sitä ympäröivien eksoneiden suuret mutaatiot, joita on noin 14 % kaikista mutaatioista.

Kliiniseen käyttöön on tullut eksoni 51 skipping -lääke, eteplirseeni, joka sai USA:ssa myyntiluvan viime syksynä kauppanimellä Exondys 51. Lääkkeen hyväksyminen herätti arvostelua, koska sen teho ilmeni lähinnä koepalassa nähtävänä dystrofiiniproteiinin määrän lisääntymisenä eikä potilaiden liikkumiskyvyn paranemisena. Hyväksymisen perusteluna pidettiin uuden lääkkeen erityistä hoidollista tarvetta (unmet medical need). Eteplirseeni annetaan suonensisäisinä injektioina.

Toinen eksoni 51 skipping- lääke on drisaperseeni (Kyndrisa). Yhdysvaltain lääkevirasto FDA hylkäsi sen myyntilupahakemuksen tammikuussa 2016, koska näyttö lääkkeen tehosta ei ollut riittävää.

Muita kohde-eksoneita exon skipping -menetelmälle ovat muun muassa eksonit 44 (7 % mutaatioista), 45 (9 %) ja 53 (10 %), ja lääkekehitys on meneillään. Menetelmän haasteita ovat kallis hinta, vielä epävarma teho ja mahdolliset haittavaikutukset.

Read-through eli läpiluenta

Jos potilaan sairauden aiheuttaa nonsense-mutaatio (10 % kaikista), geenin luennassa tulee ennenaikainen lopetuskodoni ja luenta lakkaa. Lähetti-RNA:sta tulee liian lyhyt, minkä solu tunnistaa poikkeavaksi, ja RNA tuhoutuu. Lääkkeillä pyritään estämään RNA:n tuhoutumista tai ohittamaan ennenaikainen lopetuskodoni, ja siten tuottamaan toimivaa dystrofiiniproteiinia. Aminoglykosidiantibiootin, gentamisiinin, tiedetään pystyvän tähän. Gentamisiinin munuaisiin ja kuuluon kohdistuvat haitat sekä heikko teho estävät kuitenkin sen käytön Duchennen lihasdystrofian hoitoon.

Atalureeni on uusi suun kautta otettava lääke, jonka ansiosta geenin luenta ribosomissa jatkuu ennenaikaisen lopetuskodonin ohi, jolloin toimivaa dystrofiinia syntyy ainakin osalla hoidetuista potilaista. Tutkimuksessa 6 minuutin kävelytestissä atalureenilla hoidettujen poikien kävelymatka oli hoitamattomia hieman pitempi. Lääke auttoi osaa kävelykykyisistä pojista, mutta koko potilasaineistossa vaikutus ei ollut etukäteen asetetun vähimmäistavoitteen suuruinen. Euroopan lääkevirasto EMA myönsi kesällä 2014 myyntiluvan atalureenille Translarna-kauppanimellä.

Virusvektoreihin perustuva geeniterapia

Tavoitteena virusvektoreihin perustuvassa geeniterapiassa on viedä viruksen avulla solun sisään lyhennetty dystrofiinigeeni paloina, minidystrofiinina. Sopivan vektorin löytäminen on osoittautunut haasteelliseksi. Adenoassosioituneet virukset eli AAV-vektorit ovat lupaavimpia, koska niille muodostuu vain vähän vasta-aineita, eivätkä ne lisäänty ja leviää kovin vilkkaasti, jolloin on mahdollista kohdistaa hoito haluttuun elimeen. Virukset täytyy antaa injektiona lihakseen.

Eläinkokeissa saadut tulokset ovat olleet parempia kuin ensimmäiset ihmisillä saadut tulokset. Tämän menetelmän etuna on pysyvä tai ainakin pitkäkestoinen vaikutus. AAV-vektoreiden kehitystyö on aktiivista, ja erittäin lupaavia tuloksia on saatu jo eräissä muissa perinnöllisissä taudeissa.

Solunsiirot ja CRISPR-pohjaiset geenihoidot

Solunsiiroissa tavoitteena on siirtää potilaaseen dystrofiinia muodostavia soluja. Solut voidaan saada terveeltä luovuttajalta tai muokata potilaan omista soluista geneettisin menetelmin. Alustavissa ihmiskokeissa luovuttajan siirretyistä soluista syntyi dystrofiinia, mutta lihastoimintaan ei saatu selvää vaikutusta. Myös muita kantasoluja, kuten CD133 -kantasoluja, on alettu testata potilailla. Solut voidaan saada perille ruiskuttamalla niitä suoraan lihaksiin tai eräissä tapauksissa suoraan valtimoon.

Muitakin uusia hoitomenelmiä on tulossa, kuten CRISPR-pohjaisia (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) geenihoidoja. CRISPR/Cas9-menetelmässä käytetään virusvektoria. Hiirillä dystrofiinituotanto normalisoitui ja lihaksen toimintakyky palasi, ja korjautumista todettiin myös sydänlihassoluissa. Vaikutukset voivat olla parhaimmillaan pysyviä.

Lihassoluvaurioon kohdistuvia uusia hoitoja

Glukokortikoidien edullisten vaikutusten varmistumisen pohjalta on alettu kehittää muitakin tulehdusta ja fibroosia estäviä lääkkeitä Duchennen lihasdystrofian hoitoon. Vamoroloni on uusi anti-inflammatorinen lääkeaine, jota tutkitaan kortikosteroidihoidon tilalle vamorolonin vähäisempien haittavaikutusten vuoksi.

Idebenoni on antioksidantti, joka estää lipidiperoksidaatiota ja edistää solujen energia-aineenvaihduntaa. Siitä on alustavaa näyttöä Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien hengitysfunktion ylläpitämisessä. Lääke on myyntiluvallinen harvinaisen silmäsairauden hoitoon Raxone-nimisenä.

Myostatiiniproteiinin estämiseen tähtääviä hoitoja kehitetään, koska on osoitettu, että myostatiinin puute lisää lihasten kasvua. Typpioksidisyntetaasin neuronaalinen, lihaksissa ilmentyvä muoto nNOS, säätelee lihaksen hapensaantia rasituksen mukaan. Duchennen lihasdystrofiassa nNOS-aktiivisuus on alentunut. Fosfodiesteriinin estäjillä voidaan puuttua kyseiseen solunsisäiseen vaikutusmekanismiin ja parantaa siten verenkiertoa ja hapensaantia. Tähän lääkeryhmään kuuluvilla tadalafililla ja sildenafililla ei ollut riittävää tehoa tutkimuksissa Duchenne-potilailla.

Utrofiini on dystrofiinin toista, C-terminaalista päätä muistuttava lihaksen valkuaisaine, joka ilmenee normaalisti hermo-lihasliitoksissa, mutta Duchenne-potilailla myös solukalvolla. Utrofiinin määrää lisääviä, suun kautta otettavia lääkkeitä on kehitteillä. Etsutromidi on edennyt jo ihmisillä tehtäviin kokeisiin asti.

Lopuksi

Duchennen lihasdystrofian lääkekehitystyön ongelmana on, että monet koe-eläimillä lupaaviksi osoittautuneet lääkkeet eivät potilailla tehdyissä kokeissa ole olleetkaan yhtä tehokkaita. Koska potilaita on vähän, ei suuria aineistoja voi tutkia. Lisäksi taudin vaikeusaste vaihtelee paljon, ja sopivien mittareiden löytäminen lääkkeiden tehon arvioimiseksi on vaikeaa. Uusien mittareiden kehittäminen onkin yksi keskeinen tutkimuskohde. Joka tapauksessa Duchennen lihasdystrofian tutkimus edistyy voimakkaasti, ja uusia hoitoja tähän hyvin vaikeaan tautiin on vihdoin näköpiirissä.



Jaana Lähdetie

Dosentti, lastenneurologian ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Turun Yliopisto ja Turun Yliopistollinen Keskussairaala



Pirjo Isohanni

Dosentti, lastenneurologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala

LISÄÄ AIHEESTA